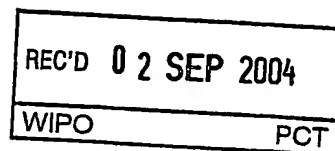


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

ELSŐBBSÉGI TANÚSÍTVÁNY

Ügyszám: P0302028

A Magyar Szabadalmi Hivatal tanúsítja, hogy

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest,

Magyarországon

2003. 07. 02. napján 25187/03 iktatószám alatt,

Eljárás véralvadásgátló hatóanyag kristályos polimorf módosulatának előállítására

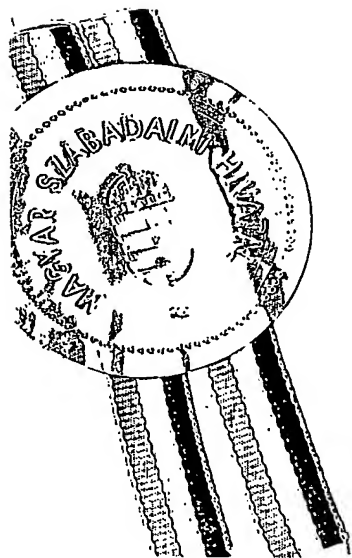
című találmányt jelentett be szabadalmazásra.

Az idefűzött másolat a bejelentéssel egyidejűleg benyújtott melléklettel mindenben megegyezik.

Budapest, 2004. év 07. hó 21. napján

Adiko' Bencze'
A kiadmány hitelül: Szabó Emilné osztályvezető-helyettes

The Hungarian Patent Office certifies in this priority certificate that the said applicant(s) filed a patent application at the specified date under the indicated title, application number and registration number. The attached photocopy is a true copy of specification filed with the application.



POB 2028

2003-07-02

ELSŐBBSÉGI PÉLDÁNY

SZOLGÁLATI TALÁLTMÁNY

ELJÁRÁS VÉRALVADÁSGÁTLÓ HATÓANYAG KRISTÁLYOS
POLIMORF MÓDOSULATÁNAK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest

Feltalálók:

dr. Kótay Nagy Péter	24 %	Vác
Dr. Simig Gyula	17 %	Budapest
dr. Barkóczy József	17 %	Budapest
Dr. Gregor Tamás	12,5 %	Csömör
Farkas Béla	9,5 %	Veszprém
Vereczkeyné dr. Donáth Györgyi	7 %	Budapest
Dr. Nagy Kálmán	6 %	Budapest
Dr. Körtvélyessy Gyuláné	3 %	Budapest
Szent-Királyi Zsuzsanna	4 %	Budapest

Bejelentés napja: 2003. 07. 02.

A S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát, - nemzetközi szabadnevén (INN) clopidogrel-hidrogénszulfát ismert – ismert vérlemezke aggregálódást gátló és antitrombikus hatású gyógyszer.

A clopidogrel-hidrogénszulfátot először az EP 281 459 sz. európai szabadalomban ismertették. E szabadalomnak a HU 197 909 sz. magyar szabadalmi leírás felel meg. Ebben a szabadalomban a 182°C-os olvadásponttal és $[\alpha]_D^{20} = -51,61 (c=2,044\text{g}/100\text{ml}, \text{metanol})$ optikai forgatással jellemezték. A kristályformáról a szabadalomban nem tettek említést. A clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf módosulatait először a FR 98/07464 sz. francia szabadalomban írták le. A leírásban a polimorf 1. módosulatot mint monoklin kristályformát írták le, röntgendiffrakciós felvétellel és infravörös spektrummal jellemezték. A polimorf 1. olvadáspontja 184°C-os és optikai forgatása $[\alpha]_D^{20} = +55,1^\circ (c=1,891/100\text{ml}, \text{metanol})$. Ennek alapján azt állítják, hogy az EP 281 459 sz. európai szabadalomban ismertetett termék a clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 1. módosulata. A FR 98/07464 sz. francia szabadalom szerint a clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 2. olvadáspontja 176°C és ortorombos kristályszerkeztű.

A polimorf 1. kristályformájú módosulatot a fenti szabadalom szerint úgy állítják elő, hogy a clopidogrel bázist acetonban oldják és ekvimoláris mennyiségű 80%-os kénsavat mérnek hozzá 20°C-on. Ezt követően az oldószer egy részét lepárolják, a maradékot 0-5°C közé hűtik, és szűréssel izolálják a terméket.

A polimorf 2. kristályformájú módosulatát úgy nyerték, hogy a Polimorf 1. előállításánál képződött acetonos anyalúgot 40°C-os hőmérsékletnél hidegebb helyen tárolták 3-6 hónapon keresztül. A kivált kristályfrakció polimorf 2. módosulatnak bizonyult.

A polimorf 2. kristályformájú módosulat előállítását a fenti szabadalom szerint úgy is elvégezhetik, hogy a clopidogrel bázist acetonban oldják és beoltással, vagy beoltás nélkül ekvimoláris mennyiségű 80%-os kénsavat mérnek hozzá 20°C-on. Ezt követően két órán keresztül forralják a reakcióelegyet és az oldószer egy részének lepárlása után a maradékot -5°C-ra hűtik, és szűrik, vagy a beoltott elegyet 20°C-on kevertetik, és szűréssel izolálják a terméket.

A WO 02/059128 sz. nemzetközi közrebocsátási irat szerint előállítható a clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 1. módosulata úgy is, hogy a clopidogrel bázist 0-5°C között háromszoros mennyiségű acetonban oldják, és koncentrált kénsavat mérnek az oldathoz, majd még egyszeres mennyiségű acetont adnak az elegyhez. 4 óra kevertetés után a polimorf 1. módosulatát izolálják, amelynek olvadáspontja 185°C.

Napjainkban komoly igényként merül fel a nagytisztaságú és morfológiailag egységes gyógyszerhatóanyagok előállítására. Egyrészt erre ösztönöznek a szigorodó gyógyszer törzskönyvezési követelmények, másrészt a különböző polimorfokat tartalmazó készítmények felszívódási tulajdonságaiban is jelentős eltérés lehet. A jelenleg forgalomban lévő clopidogrel-hidrogénszulfát tabletta a polimorf 1. módosulatot tartalmazza. Az egyes polimorf módosulatoknak gyógyszertechnológiai szempontból is eltérő lehet a tulajdonságuk. A morfológiailag egységes termékek szűrési és szállítási tulajdonsága állandó, a készítmény formulázásakor könnyebb betartani a megkövetelt szigorú minőségi jellemzőket. Gazdasági

szempontból mind a hatóanyag mind a készítmény gyártás során előnyt jelent a technológiai folyamatok jobb kézben tarthatósága.

Felvetődött az igény, hogy előállítsunk olyan - morfológiailag egységes és megfelelő tisztaságú – clopidogrel-hidrogénszulfátot, amely megfelel a gyógyszerkészítményeknél felhasználható hatóanyagokkal szemben támasztott követelményeknek.

Tapasztalataink ugyanis azt mutatták, hogy sem a FR 98/07464 sz. francia szabadalom szerinti, sem a WO 02/059128 sz. nemzetközi közrebocsátási irat szerinti eljárás megismétlésével nem oldható meg jól reprodukálható módon a clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 1. kristálymódosulat előállítása.

Találmányunk tárgya eljárás clopidogrel-hidrogénszulfát [S-(+)-(2-klórfenil)-2-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát] 1. típusú polimorf módosulatának előállítására azzal oly módon, hogy

a.) a clopidogrel bázist valamely A-típusú oldószerben oldunk, kénsavat vagy adott esetben kénsav B-típusú oldószerrel képzett keverékét adjuk hozzá, az így kapott clopidogrel-hidrogénszulfátot tartalmazó oldatot a clopidogrel-hidrogénszulfát 1. típusú polimorf módosulatát szuszpenzióként tartalmazó valamely B-típusú oldószerrel elegyítjük,

b.) a clopidogrel bázist valamely A és B-típusú oldószer elegyében oldjuk, az oldathoz clopidogrel-hidrogénszulfát 1. típusú polimorf módosulatát adjuk, majd kénsavat vagy kénsav B-típusú oldószerrel képzett keverékét adjuk hozzá,

majd a keletkező anyagtömeget az anyalúgtól elkülönítjük, adott esetben mossuk, szárítjuk.

Találmányunk alapja az a felismerés, hogy a megfelelő módon előállított clopidogrel-hidrogénszulfát amorf sóját és adott esetben a clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf I. módosulatát is tartalmazó anyagtömeg, megfelelő körülmények között reprodukálhatóan a clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf I. módosulattá alakítható. A találmány szerinti eljárással készült anyagtömeg – amely adott esetben amorf, vagy amorf és polimorf I. módosulat keveréke – szobahőmérsékleten, vagy adott esetben magasabb hőmérsékleten morfológiailag egységes polimorf I. módosulattá alakul.

Mindkét eljárás változat esetén az A-típusú oldószeren kevésbé poláris aprotikus, dipoláris aprotikus vagy protikus oldószert, kevésbé poláris aprotikus oldószeren előnyösen halogénezett oldószereket előnyösebben alifás halogénezett szénhidrogéneket, legelőnyösebben diklórmétánt értünk. Dipoláris aprotikus oldószerként előnyösen ketonokat, ketonként előnyösen rövid szénláncú alifás ketonokat, legelőnyösebben acetont, alifás észterként előnyösen rövid szénláncú alifás észtereket, legelőnyösebben etilacetátot, alifás nitrilként előnyösen rövid szénláncú alifás nitrileket, legelőnyösebben acetonitrilt, C_{1-4} alifás alkoholokként előnyösen metanolt vagy 2-propanolt alkalmazunk, legelőnyösebben 2-propanolt alkalmazunk.

B-típusú oldószerként apoláris oldószert, előnyösen éter típusú oldószereket, előnyösebben dietilétert, tetrahidrofuránt, diizopropiléter, legelőnyösebben diizopropilétert alkalmazunk.

A találmány szerinti eljárással (1. példa) clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf I. módosulatának szerkezetét az alábbi röntgen pordiffrakciós vizsgálattal igazoltuk:

Készülék: BRUKER D8 ADVANCED pordiffraktométer

Sugárzás: $\text{CuK}\alpha_1(\lambda=1.54060 \text{ \AA})$, $\text{CuK}\alpha_2(\lambda=1.54439 \text{ \AA})$

Feszültség: 40 kV

Anódáram: 30 mA

Tartozékok: Göbel tükör

Soller rés

Alkalmazott standard reference anyag: SRM 675

Mica Powder (synthetic fluorophlogopite), serial number: 981307.

A mérés folyamatos Θ/Θ scan: 5° - 35.00° 2Θ

Lépés méret: 0.04°

Minta: sík felületű, porítatlan, szobahőmérsékleten mérve és tárolva.

Az I-as kristályformájú clopidogrel hidrogénszulfát por alakban felvett röntgen-diffrakciós felvételét az alábbiakban adjuk meg.

A diffrakciós vonalak helyzete és a relatív intenzitások ($>5\%$)

Peak No.	2θ [deg]	D(hkl) [Å]	I(abs) [cps]	I(rel) [%]	Peak No.	2θ [deg]	D(hkl) [Å]	I(abs) [cps]	I(rel) [%]
1	9.19	9.6216	241	22.6	17	21.87	4.0614	143	13.4
2	10.87	8.1339	224	21.0	18	22.60	3.9308	93	8.7
3	11.49	7.6969	152	14.2	19	23.17	3.8357	1068	100
4	13.80	6.4143	71	6.6	20	23.43	3.7937	173	16.2
5	14.38	6.1532	137	12.8	21	23.84	3.7294	196	18.4
6	14.81	5.9772	198	18.5	22	24.41	3.6434	73	6.9
7	15.24	5.8083	156	14.6	23	25.52	3.4875	356	33.3
8	15.49	5.7169	193	18.1	24	25.95	3.4314	100	9.3
9	16.32	5.4285	53	5.0	25	26.54	3.3553	96	9.0
10	17.95	4.9386	121	11.3	26	27.35	3.2587	95	8.9
11	18.28	4.8498	103	9.7	27	28.47	3.1323	83	7.8
12	18.49	4.7940	133	12.5	28	28.92	3.0849	165	15.4
13	18.97	4.6758	170	15.9	29	30.76	2.9043	131	12.3
14	19.65	4.5136	119	11.1	30	32.64	2.7412	57	5.3
15	20.54	4.3203	315	29.5	31	32.94	2.7172	73	6.9
16	21.59	4.1127	130	12.2					

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákkal szemléltetjük anélkül, hogy az oltalmi kört a példákra korlátoznánk

1. példa:

Clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 1. módosulat előállítása:

32,2 g clopidogrel bázist 130 ml acetonban oldunk, kevertetés közben az oldatot lehűtjük 10-15°C-ra, majd hozzáadunk 10,2 g 96%-os kénsavat. Ezt az elegyet hozzácsepegtetjük 1000 ml diizopropiléter és 10 g Clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 1. módosulatának szuszpenziójához 0°C-on keverés közben 15-20 perc alatt. Az adagolás után a reakcióelegyet még egy órán keresztül kevertetjük 0°C-on, szűrjük, 2x100 ml hideg diizopropiléterrel mossuk, majd öt napig 50°C-on szárítjuk. Így 48 g (90,5%) címszerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja: 184°C.

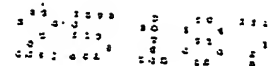
¹H-NMR (DMSO-d₆, i400): 7.88 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J₁=1.8 Hz, J₁=7.9 Hz 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.57 (b, 1H), 4.20 (b, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.08 (b, 2H).

¹³C-NMR: 167.65, 134.38, 132.07, 131.89, 130.74, 128.46, 125.67, 124.92, 65.77, 53.57, 50.27, 48.86, 22.61.

2. példa:

Clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 1. módosulat előállítása:

32,2 g clopidogrel bázist 200 ml diklórmétánban oldunk, kevertetés közben az oldatot lehűtjük 0°C-ra, majd hozzáadunk 9,7 g 96%-os kénsavat. Ezt az elegyet hozzácsepegtetjük 850 ml diizopropiléter és 10 g Clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 1. módosulatának szuszpenziójához 0°C-on keverés közben 15-20 perc alatt. Az adagolás után a reakcióelegyet még egy órán keresztül kevertetjük 0°C-on, szűrjük, 2x100 ml hideg diizopropiléterrel mossuk, majd öt napig



szobahőmérsékleten szárítjuk. Így 47 g (88,1%) címszerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja: 184°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, i400): 7.88 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J₁=1.8 Hz, J₁=7.9 Hz 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.57 (b, 1H), 4.20 (b, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.08 (b, 2H).

¹³C-NMR: 167.65, 134.38, 132.07, 131.89, 130.74, 128.46, 125.67, 124.92, 65.77, 53.57, 50.27, 48.86, 22.61.

3. példa:

Clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 1. módosulat előállítása:

32,2 g clopidogrel bázist 140 ml 2-propanolban oldunk, kevertetés közben az oldatot lehűtjük 10-15°C-ra, majd hozzáadunk 10,2 g 96%-os kénsavat. Ezt az elegyet hozzácsepegtetjük 850 ml diizopropiléter és 10 g Clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 1. módosulatának szuszpenziójához 0°C-on keverés közben 15-20 perc alatt. Az adagolás után a reakcióelegyet még egy órán keresztül kevertetjük 0°C-on, szűrjük, 2x100 ml hideg diizopropiléterrel mossuk, majd öt napig szobahőmérsékleten szárítjuk. Így 49 g (92,8%) címszerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja: 184°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, i400): 7.88 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J₁=1.8 Hz, J₁=7.9 Hz 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.57 (b, 1H), 4.20 (b, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.08 (b, 2H).

¹³C-NMR: 167.65, 134.38, 132.07, 131.89, 130.74, 128.46, 125.67, 124.92, 65.77, 53.57, 50.27, 48.86, 22.61.

4. példa:

860 ml diizopropiléter és 140 ml izopropanol elegyében feloldunk 32,2 g clopidogrel bázist, majd a Clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 1.

Módosulatából 10 g-ot adunk az elegyhez és a szuszpenziót 0°C hőmérsékletre hűtjük. Ezután keverés közben 15-20 perc alatt a reakcióelegybe csepegtetjük 10,2 g 96%-os kénsav 50 ml diizopropiléterrel képzett elegyét.. Az adagolás után a reakcióelegyet még egy órán keresztül kevertetjük 0°C-on, szűrjük, a kristályokat 2x100 ml hideg diizopropiléterrel mossuk, majd öt napig szobahőmérsékleten szárítjuk. Így 49 g (92,8%) címszerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja: 184°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, i400): 7.88 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J₁=1.8 Hz, J₁=7.9 Hz 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.57 (b, 1H), 4.20 (b, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.08 (b, 2H).

¹³C-NMR: 167.65, 134.38, 132.07, 131.89, 130.74, 128.46, 125.67, 124.92, 65.77, 53.57, 50.27, 48.86, 22.61.

Szabadalmi igénypontok:

1. Eljárás az (I) képletű clopidogrel-hidrogénszulfát [S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát] 1. típusú polimorf módosulatának előállítására azzal jellemezve, hogy
 - a.) clopidogrel bázist valamely A-típusú oldószerben oldunk, kénsavat vagy adott esetben kénsav B-típusú oldószerrel képzett keverékét adjuk hozzá, majd az így kapott clopidogrel-hidrogénszulfátot tartalmazó oldatot adott esetben clopidogrel-hidrogénszulfát 1. típusú polimorf módosulatának jelenlétében valamely B-típusú oldószerrel elegyítjük, vagy
 - b.) clopidogrel bázist valamely A- és B-típusú oldószer elegyében oldunk, az oldathoz adott esetben clopidogrel-hidrogénszulfát 1. típusú polimorf módosulatát adjuk, majd kénsavat vagy kénsav B-típusú oldószerrel képzett keverékét adjuk hozzá,
majd a keletkező anyagtömeget az anyalúgtól elkülönítjük, és szárítjuk.
2. Az 1. igénypontok bármelyike szerint eljárás azzal jellemezve, hogy A-típusú oldószerként kevésbé poláris aprotikus, dipoláris aprotikus vagy protikus oldószert alkalmazunk.
3. A 2. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy poláris aprotikus oldószerként előnyösen halogénezett oldószert, dipoláris aprotikus oldószerként előnyösen ketonokat, észtereket, savnitrileket, protikus oldószerként előnyösen C₁₄ alifás alkoholokat alkalmazunk.
4. A 3. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy halogénezett oldószerként előnyösen klórozott alifás szénhidrogéneket, legelőnyösebben diklórmétánt, ketonként rövid szénláncú alifás ketonokat, legelőnyösebben acetont, észterként előnyösen rövid

szénláncú alifás észtereket, legelőnyösebben etilacetátot, alifás nitrilként előnyösen rövid szénláncú alifás nitrileket, legelőnyösebben acetonitrilt, C_{1-4} alifás alkoholokként előnyösen metanolt vagy 2-propanolt alkalmazunk, legelőnyösebben izopropanolt alkalmazunk.

5. Az 4. igénypontok bármelyike szerint eljárás azzal jellemezve, hogy B-típusú oldószerként apoláris oldószert alkalmazunk.
6. A 5. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy aprotikus oldószerként előnyösen éter típusú oldószereket, alkalmazunk.
7. A 6. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy éter típusú oldószerként előnyösen dietilétert, tetrahidrofuránt, diizopropiléter, legelőnyösebben diizopropilétert alkalmazunk.

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

(39)



Dr. Orbán István
vezérigazgató

Dr. Blaskó Gábor
kutatási igazgató

103 2024

2003. 07. 02.

**ELJÁRÁS VÉRALVADÁSGÁTLÓ HATÓANYAG KRISTÁLYOS
POLIMORF MÓDOSULATÁNAK ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest

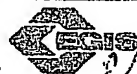
A bejelentés napja: 2003. 07. 02.

K I V O N A T

A találmány új, javított eljárás S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-di-hidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát polimorf 1 módosulatának előállítására.

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

(39)




Dr. Orbán István
vezérigazgató


Dr. Blaskó Gábor
kutatási igazgató

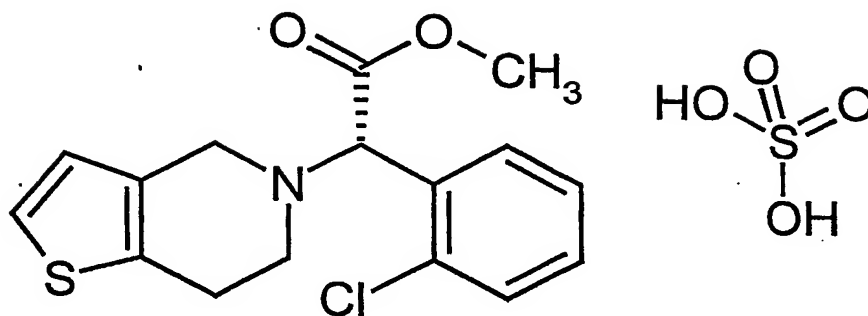


POS 2028

000000

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest

1/1



I.

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

(39)



Dr. Orbán István
vezérigazgató

Dr. Blaskó Gábor
kutatási igazgató

A handwritten signature, likely of Dr. Blaskó Gábor, located at the bottom left of the page.